

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THESE

379

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JACQUES MENNECIER

Né le 11 Octobre 1907, à Cheylade (Cantal)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

LES ICTÈRES

DE

l'acide phénylquinoléine carboxylique

Président de Thèse : M. le Professeur P. CARNOT.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JACQUES MENNECIER

Né le 11 Octobre 1907, à Cheylade (Cantal)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

LES ICTÈRES

DE

acide phénylquinoléine carboxylique

Président de Thèse : M. le Professeur P. CARNOT.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1931

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. BALTHAZARD.

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	MAURICE VILLARET
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	TEISSIER.
Clinique des maladies du système nerveux ..	DEL BET.
Clinique des maladies infectieuses	CUNEO.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE,



II. — AGRÈGES EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Phologie	N...
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Phologie médicale	CATHALA.
Phologie médicale	CHABROL.
Phologie médicale	CHEVALLIER.
Phologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Gynécologie	ECALLE.
Phologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique	HUGUENIN.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie mentale	LIAN.
Pharmacologie	HAZARD.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHEL Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLÉRY-RADOT
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Clinique	BASSET.....	Clinique
CHIRAY		CHEVASSU....	
DEBRE		HEITZ-BOYER	
DUVOIR.....		MATHIEU....	
FIESSINGER..		MOCQUOT	
LAIGNEL-	médicale	PROUST.....	chirurgicale
LAVASTINE		SCHWARTZ...	
		LE LORIER...	

MM.

LEVY-SOLAL.....	Clinique obstétricale
METZGER.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES GRANDS PARENTS

A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris

*Pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHABROL

Médecin de l'hôpital Saint-Antoine
Professeur agrégé de pathologie médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

*Mon excellent maître, dont l'aide me fut
si précieuse au cours de ce travail, et à qui
je dois le meilleur de mes connaissances
médicales.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE SERGENT

MONSIEUR LE DOCTEUR HALLÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBINEAU

MONSIEUR LE DOCTEUR DUFOUR

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR GERNEZ

MONSIEUR LE DOCTEUR PISSAVY (*in memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR LE LORIER

MONSIEUR LE DOCTEUR JANET

Introduction

L'acide phénylquinoléine carboxylique, dont le nom spécialisé est bien connu des gouteux, a fait son entrée dans la pathologie hépatique au cours de ces dernières années.

A l'heure même où Brugsch et Horsters signalaient sa puissante action cholérétique et proposaient de l'utiliser dans le traitement des ictères, on rendait ce composé responsable de certaines jaunisses survenues chez des malades gouteux ou rhumatisants qui l'avaient employé.

Devons-nous, de ce fait, abandonner la phénylquinoléine carboxylée, non seulement dans la thérapeutique des ictères, mais encore dans celle de la goutte et du rhumatisme articulaire aigu ou chronique ?

C'est là une question à la fois pratique et doctrinale que nous posons aujourd'hui en abordant l'étude des ictères de la phénylquinoléine.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Une des principales propriétés de la phénylquinoléine carboxylée est son action sur le métabolisme des corps puriques : elle provoque une élimination d'acide urique, comme l'ont bien montré Dohrn et Nicolaïer dans leurs expériences de 1904.

La première application clinique de ce médicament a été faite chez des rhumatisants et des gouteux par Tchernikoff et Magat en 1910.

Vint ensuite l'emploi de la phénylquinoléine comme agent anti-infectieux dans le rhumatisme articulaire aigu à la suite des recherches de Starkenstein et Wiechowski (1913).

C'est beaucoup plus tard, en 1924, que Brugsch et Horsters publièrent leurs expériences démontrant l'action remarquable de l'acide phénylquinoléine carboxylique sur la sécrétion hépatique de la bile. Ce corps agit comme un cholérétique véritable sur la cellule hépatique elle-même, nous disent les physiologistes allemands.

Ce n'est pas un cholagogue banal, en ce sens que son action s'exerce au delà des voies biliaires extra-hépatiques.

Brugsch et Horsters proposent de l'employer dans le traitement des ictères, et c'est sous leur inspiration que Grünenberg et Ullmann en font immédiatement l'application clinique sous le contrôle du tubage duodénal.

Curieuse coïncidence, un an auparavant, en 1923, Worster Drought avait publié en Angleterre la première observation d'une jaunisse survenue chez un malade goutteux à la suite d'une cure quinoléique.

En 1922, le danois Schrøder avait même noté quelques ictères fugaces dans les 70 observations, qu'il avait rapportées, de malades intolérants à la phénylquinoléine.

Les observations d'ictère devaient se multiplier par la suite.

En 1926, plusieurs auteurs anglais, Langdon Brown, Glover, Willcox, Wells, mettent sur le compte de la phénylquinoléine des jaunisses mortelles. En Allemagne et en Autriche, Klinkert, Hitzemberger, Schwarz (1927), en Amérique, Rake et Sutton (1928), apportent le contingent de leurs relations personnelles, si bien qu'en octobre 1930 Rabinowitz peut faire état d'une quarantaine de faits anatomo-cliniques dans sa revue générale, tandis qu'en France M. Mouzon nous les fait connaître dans son article de la *Presse Médicale*.

CHAPITRE II

Les conditions étiologiques des ictères de la phénylquinoléine carboxylée

1. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

La distribution géographique des ictères de la phénylquinoléine est assez curieuse. Alors que les divers accidents, généralement fort bénins, dont ce médicament peut être rendu responsable, s'observent toutes les régions où l'Europe Centrale, en Autriche et en Allemagne, au il est employé, les ictères qu'il provoque surviennent dans Danemark, et aussi en Angleterre et aux Etats-Unis. Aucune relation n'en a été donnée en France.

L'âge des ictériques est fort variable; habituellement il dépasse 40 ans. Les deux *sexes* sont également frappés.

Les observations publiées sont *peu nombreuses*, puisque nous n'avons pu en recueillir que 49 dans la littérature médicale. Elles peuvent être décomposées en 22 cas d'ictères bénins et en 27 cas d'ictères mortels. Les uns et les autres ont été provoqués par l'emploi à doses variées des divers composés de la phénylquinoléine.

Les cas mortels peuvent être attribués aux fortes doses, si l'on en juge par cette rapide statistique : lorsque la dose de phénylquinoléine dépasse un gramme par jour pendant trois mois, elle détermine 10 ictères mortels et 1 ictère bénin. Quand elle est inférieure à ces chiffres, nous ne trouvons plus que 6 ictères mortels en regard de 16 ictères bénins.

2. — LES PRODUITS EMPLOYÉS

Les préparations quinoléiques, toutes spécialisées, sont extrêmement nombreuses. Comme l'a écrit M. Mouzon dans son très intéressant mouvement thérapeutique d'octobre 1928, « les dérivés de la phénylquinoléine occupent une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique. Sous les noms d'atophan, de cinchophène, d'atophanyl, d'atoquinol, d'agotan, de phénoquine, de quinophan, d'iriphan, de leucotropine, ils sont aujourd'hui d'un usage courant, par voie buccale ou intramusculaire. » Les deux premiers sont de l'acide phénylquinoléine carboxylique; le troisième est un mélange du sel sodique de l'acide phénylquinoléine carboxylique et de salicylate de soude. L'atoquinol est l'éther allylique de la phénylquinoléine carboxylée, la leucotropine, une association de l'urotropine à la phénylquinoléine.

Nous pourrions en énumérer bien d'autres : l'hexophan, le tophosanyl, le weldona (néocinchophène, poudre

de cascara et carbonate de magnésie), l'icterosan (phénylquinoléine et sels biliaires), l'oxyliodide (deux parties de cinchophène combinées à une partie d'iode, et trois parties de cinchophène libres), la biloptine (diiodophénylquinoléine carboxylée).

Ces produits s'administrent en général par la voie buccale, sous forme de cachets, tablettes ou comprimés. Quelques-uns, comme l'atoquinol ou l'association de phénulquinoléine et de salicylate de soude, sont absorbés par voie parentérale, musculaire ou veineuse.

En raison de leur action pharmacodynamique très complexe, on les a utilisés en thérapeutique dans de nombreuses circonstances cliniques.

3. — LES CIRCONSTANCES CLINIQUES DE L'ICTÈRE PHÉNYLQUINOLÉIQUE

a) *L'ictère consécutif à la cholécystographie*

Les dérivés de la phénylquinoléine s'éliminant en majeure partie par les voies biliaires, Pribram a proposé, en 1926, de les employer sous la forme de diiodophénylquinoléine carboxylée ou biloptine, substance dont le poids moléculaire est très élevé, pour rendre la vésicule biliaire opaque aux rayons X.

Ce procédé a joui d'une certaine faveur en Autriche (Hitzenberger, Schwarz, Haudek), et en Allemagne, où

nous voyons Kingreen (observ. IX) donner 5 gr. (c'est la dose habituelle) de biloptine à une jeune femme souffrant de coliques vésiculaires typiques. La radiographie ayant montré un remplissage incomplet de la vésicule biliaire, un chirurgien conclut à un hydrocholécyste et pratiqua l'intervention. Il trouva, en effet, des calculs dans la vésicule, mais, le lendemain, l'opérée faisait un ictère, et l'entourage ne manquait pas d'incriminer la biloptine.

b) *L'ictère consécutif au traitement de la goutte
et des douleurs rhumatismales*

La cholécystographie est loin de représenter la plus importante application des produits quinoléiques. Leur principale utilisation en pratique concerne la cure de la diathèse goutteuse. C'est à cette dernière que se rapportent le plus grand nombre des cas d'ictère publiés. C'est, en effet, durant ce traitement que la phénylquinoléine est prescrite aux plus fortes doses et durant le laps de temps le plus prolongé. A la vérité, les doses et la durée du traitement sont très variables suivant les observations, mais, d'une façon générale, on peut dire que l'on a donné au minimum un gramme ou 1 gr. 50 par jour de phénylquinoléine pendant deux semaines, un mois, et même beaucoup plus, exceptionnellement une ou plusieurs années.

Il n'en est pas toujours ainsi. Worster Drought, qui a publié la première observation (obs. I) d'ictère quinoléique, raconte avoir prescrit à un goutteux de 59 ans 1 gr. 50 de phénylquinoléine par jour pendant quatre jours seulement. Il suffit de 6 gr. 50 de ce médicament pour qu'un ictère bénin, précédé d'urticaire et de troubles digestifs divers, fasse son apparition.

Dans la deuxième observation de Lowenthal, Mackay et Lowe (obs. XXV), concernant un ictère mortel survenu quinze jours après la fin du traitement, il s'agissait d'une femme de 55 ans qui avait pris en un peu plus d'un mois une dose totale de 36 grammes de phénylquinoléine pour des douleurs de névrite.

Par contre, la malade de Wells (obs. XXII), une femme de 63 ans qui présenta, elle aussi, un ictère mortel, absorba une dose beaucoup plus forte : 1 gr. 50 de phénylquinoléine par jour pendant cinq mois, sans interruption et sans surveillance médicale.

La dose de phénylquinoléine atteignit 1.160 grammes en 16 mois, soit plus de 2 grammes par jour, dans la troisième observation de Rabinowitz (obs. XXXIX) qui intéresse un homme de 45 ans souffrant de douleurs mal définies, et qui mourut, lui aussi, d'un ictère.

c) *L'ictère consécutif au traitement du rhumatisme
articulaire aigu*

La phénylquinoléine doit à son action antithermique, et peut-être aussi, d'après certains auteurs, à son rôle

anti-infectieux spécifique, d'avoir été utilisée dans la cure du rhumatisme articulaire aigu, où elle a été souvent associée au salicylate de soude.

Trois ictères bénins ont été mis sur son compte dans ces conditions : ce sont le 1^{er} cas de Klinkert (obs. II), le 1^{er} cas de Dassen (obs. XIII), où les dérivés quinoléiques ont été prescrits avec le salicylate de soude, et le 2^e cas de Vajda (obs. XVI), où la phénylquinoléine carboxylée a été employée isolément.

Chez aucun de ces malades la dose n'excéda un gramme par jour pendant trois mois.

d) *La cholérèse provoquée dans le traitement
des ictères catarrhaux simples*

Les travaux de Brugsch et Horsters ayant montré le remarquable pouvoir cholérétique de l'acide phénylquinoléine carboxylique, il était logique d'utiliser cette médication dans le traitement des ictères catarrhaux simples. Nous avons vu que Grünenberg et Ullmann s'étaient montrés fort enthousiastes de ses résultats. Presser déclare avoir employé de fortes doses sans aucun incident.

Et, de fait, il est fort curieux de constater que l'on n'a guère publié de cas mortels après avoir traité les ictères par les dérivés quinoléiques.

Nous ne pouvons citer que le malade de Nathorf et

Willert (obs. XXIII) qui présenta une atrophie jaune aiguë du foie à la fin d'un ictère catarrhal traité par l'icterosan (phénylquinoléine et sels biliaires). Ce médicament en était-il responsable ? N'était-ce pas là la destinée de cet ictère ? On pourrait rappeler ici la phrase célèbre de Trousseau : « Nous savons comment un ictère commence, mais nous ne savons jamais comment il finit ».

Une observation de Dassen (obs. XIV) mérite à peine d'être notée : un ictère dû à une hépatite mercurielle parut aggravé par une injection intra-veineuse de phénylquinoléine carboxylate de soude associé au salicylate de soude. La guérison se produisit fort heureusement.

Durant notre année d'externat dans le service de M. Chabrol nous avons vu traiter plusieurs ictères catarrhaux par la phénylquinoléine. Tous se terminèrent favorablement dans un délai variable. Il est vrai que la médication était administrée prudemment par voie buccale, à la dose de 1 gramme par jour et par intermit-

CHAPITRE III

Etude anatomo-clinique des ictères de la phénylquinoléine carboxylée

Les 49 observations que nous avons réunies sont assez disparates; il serait fort malaisé de les ramener toutes à un même syndrome.

Nous venons de voir d'ailleurs que le traitement par la phénylquinoléine avait été appliqué dans des circonstances très diverses.

Bornons-nous à dire que l'emploi de la phénylquinoléine a été suivi de l'apparition d'ictère de gravité variable et que, durant la période d'incubation qui les précède parfois, on a pu observer d'autres accidents d'intoxication.

DURÉE DE L'INCUBATION

La plupart des observations manquent de précisions sur ce point. L'ictère apparaît, d'habitude, brusquement ou progressivement, au cours d'un traitement non interrompu.

Trois fois, cependant, l'ictère est survenu tardivement,

sans que rien puisse le faire prévoir, plusieurs semaines après la fin du traitement : 2 mois dans le cas de Cabot, 20 jours dans celui de Braun, 15 jours dans le 2^e cas de Lowenthal. (Obs. XXXVIII, XXI et XXV.)

PRODROMES ET DÉBUT

Le début de l'ictère est assez souvent brusque. Les trois cas précédents en sont un exemple. Chez le malade de Kingreen (obs. IX), il succède immédiatement à l'exclusion chirurgicale de la vésicule, qui a été pratiquée, nous l'avons vu, après une cholécystographie par la biloptine, chez une jeune femme lithiasique.

Le début est également brusque dans une observation des plus typiques, le 1^{er} cas de De Rezende (obs. X) où la phénylquinoléine provoqua inopinément un ictère qui guérit, mais qui récidiva aussitôt après deux injections du médicament.

D'autre fois, l'ictère s'installe en quelques jours, accompagnés de troubles digestifs : état saburral, anorexie, gêne vague au creux épigastrique, ou même quelques vomissements. Parallèlement, on a signalé de l'asthénie et de la céphalée.

On a signalé aussi des rashes scarlatiniformes ou urticariens au cours du traitement par la phénylquinoléine. Il ne nous semble pas qu'on doive les considérer comme de véritables prodromes des ictères.

Ces accidents cutanés ou digestifs ne permettent en aucune manière de préjuger de la plus ou moins grande gravité de la jaunisse qu'ils précèdent ou qu'ils accompagnent.

LES ICTÈRES BÉNINS

Sur les 49 observations que nous avons réunies, 21, soit un peu moins de la moitié, concernent des ictères suivis de guérison (1).

En dehors de deux observations atypiques, celle de Glover (obs. XX), où il est question d'un ictère hémolytique, d'ailleurs non démontré, qui serait survenu à la suite de quelques injections de phénylquinoléine salicylée, et de celle de Braun (obs. XXI) qui nous parle d'un ictère accompagné d'une ascite légère guérie en trois mois (?), les relations d'ictères bénins sont toutes très comparables.

Une des plus complète est l'observation 2 de Vajda (obs. XVI). Une femme de 55 ans, souffrant d'un rhumatisme articulaire aigu, reçoit en un mois 30 gr. de phénylquinoléine; brusquement apparaît une jaunisse assez intense qui s'accompagne d'un léger prurit et de troubles digestifs : état saburral, anorexie, constipation. La fièvre fait défaut; le pouls bat à 67. Les urines sont

(1) Nous avons classé arbitrairement dans cet ordre de faits la malade de Schwarz (obs. V), dont nous ignorons la destinée.

foncées et renferment un peu d'albumine; les selles sont décolorées. Le foie est légèrement augmenté de volume; la rate n'est pas perceptible. La guérison se produit au bout de deux mois et demi environ.

Comme on le voit, cet ictère fut d'assez longue durée. Il en fut de même dans presque tous les cas.

LES ICTÈRES MORTELS

Les ictères mortels sont un peu plus fréquents que les ictères bénins (28 cas en regard de 21).

Ils peuvent revêtir d'emblée une allure grave, comme chez le malade de Wells, dont la jaunisse s'accompagna en moins d'une semaine de somnolence et de coma. (Obs. XXII.)

Le plus souvent, le tableau clinique est celui d'un ictère banal qui s'aggrave progressivement, sans que rien dans le mode de début ait pu faire prévoir une telle évolution.

Il en fut ainsi, par exemple, pour la malade de Sutton (obs. XXXVI): une jeune femme, souffrant de douleurs articulaires, prend une dose relativement modérée de cinchophène (2 gr. par jour) qu'elle cesse au bout de trois semaines parce qu'elle a des nausées, des vomissements et de la constipation. Peu de temps après, un rash urticarien fait irruption à la partie supérieure du thorax.

L'état général s'aggrave, et une ascite apparaît peu après l'ictère. La malade meurt un mois après.

Notons en passant que cette femme a présenté une ascite. Ce cas n'est pas isolé, et nous verrons plus loin le même syndrome s'associer encore à l'ictère grave.

1. *Les ictères graves sans cirrhose*

Nous les étudierons d'abord, car ce sont les plus fréquents (85 % des cas mortels).

C'est à dessein que nous nous servons de ce terme vague d'ictère grave : les 22 observations qui en ont été publiées relatent 12 cas d'atrophie jaune aiguë du foie, un cas d'hépatite aiguë sans atrophie, 9 autres cas mortels dont le compte rendu nécropsique n'a pas été rapporté.

L'*aspect clinique* est très variable : la jaunisse est plus ou moins intense ; sa durée varie de quelques jours à trois semaines.

Quand les urines ont été examinées, on y a trouvé des pigments biliaires ; dans un cas, Wells (obs. XXII) mentionne un peu d'albumine. Les matières avaient gardé leur coloration normale chez le malade de Willcox (obs. XLIII).

Wells et Hitzenberger (obs. XXXIV) notent que leurs malades sont morts dans le coma après avoir présenté des convulsions.

« Il est regrettable qu'aucune des observations étrangères ne fasse mention de l'azotémie. » (Mouzon.)

Quant aux *lésions anatomiques* observées, elles sont très brièvement décrites par Lowenthal, Mackay et Lowe (obs. XXV) :

Le foie est petit, mou, pesant 26 onces (800 gr.). La surface de la coupe est de couleur jaune d'ocre avec de petites aires rougeâtres.

Les reins sont d'aspect normal, mais mous.

Histologiquement: nécrose marquée du tissu hépatique avec infiltration à cellules rondes, image typique d'atrophie jaune aiguë du foie.

Dégénérescence marquée de l'épithélium des tubes rénaux avec aspect de néphrite subaiguë.

2. *Les ictères mortels accompagnés de cirrhose*

Nous avons vu précédemment que l'ascite avait été observée chez la malade de Sutton.

D'autres auteurs (1) la signalent comme le témoin clinique de la cirrhose du foie qu'ils trouvent à l'autopsie. Deux cirrhoses sans ascite ont été également signalées par Lowenthal et par Rabinowitz (Obs. XXXV et XL). Ce dernier fait remarquer que la cirrhose ne s'accompagne point d'atrophie jaune aiguë, à la nécropsie du malade.

Les *signes* de l'ascite se surajoutent au syndrome de

(1) Sutton, Anderson et Teter, Cabot, Rabinowitz. (Obs. XXXVI, XXXVII, XXXVIII et XXXIX.)

l'atrophie jaune aiguë du foie sans le modifier sensiblement.

Les *lésions* sont la résultante des deux processus, dégénératif et cirrhotique : Sutton décrit sur la coupe du foie des aires jaunâtres entourées de parties déprimées rouge sombre. Au microscope, les aires jaunâtres correspondent à des lobules *plus ou moins altérés* par la dégénérescence graisseuse; les zones rouges sont représentées par de *larges bandes de tissu conjonctif* qui sont le siège de raptus hémorragiques, et qui remplacent le parenchyme hépatique disparu.

CHAPITRE IV

Essai d'interprétation physio-pathologique

A. EXPOSÉ CRITIQUE DE LA THÉORIE TOXIQUE

L'opinion des auteurs qui ont publié des observations dictères phénylquinoléiques est unanime: *il s'agit d'ictères toxiques.*

Brugsch et Horsters avaient expliqué la cholérèse provoquée par la phénylquinoléine en mettant en cause une « irritation hépatique ». Klinkert va plus loin : il compare l'action de la phénylquinoléine sur le foie à celle du mercure sur le rein.

Tout en incriminant sans réserves la toxicité du produit, les observateurs admettent le rôle de la prédisposition individuelle.

Schwarz va même jusqu'à écrire que l'ictère bénin de sa malade aurait été un ictère grave si on lui avait administré du salvarsan au lieu de biloptine.

Willcox, lui aussi, estime que, seuls, les sujets dont la fonction hépatique est déjà déficiente, sont exposés à pré-

senter un ictère. Il croit que la toxicité de la phénylquinoléine dépend de son noyau quinoléique, et De Rezende se range à son avis. Sutton conteste le bien fondé de cette opinion; il émet l'hypothèse que la décomposition de l'acide phénylquinoléine carboxylique dans l'organisme peut aboutir à la formation de composés toxiques.

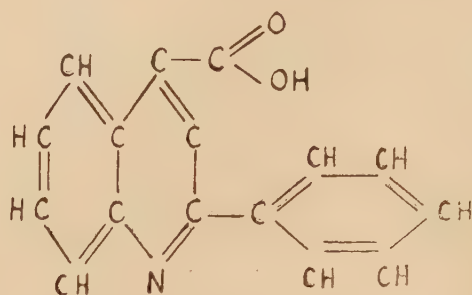
Réserves faites sur la valeur de ces explications, la toxicité ictérogène de la phénylquinoléine est admise sans discussion par tous les auteurs, qui soumettent ce médicament à la loi du « post hoc, ergo propter hoc ».

Ce raisonnement fort logique doit-il s'appliquer à la totalité des observations publiées? Nous ferons sur ce point quelques réserves. Nous nous proposons de montrer, dans les pages qui vont suivre, que l'action ictérogène de la phénylquinoléine est d'interprétation délicate et qu'assez souvent, lorsque la toxicité semble intervenir, elle n'est pas seule en cause.

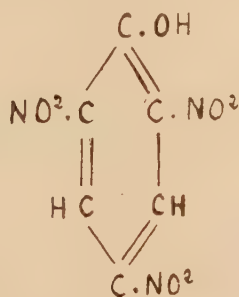
1. *Arguments d'ordre chimique*

Il est aisé de réfuter l'opinion de Willcox et de De Rezende qui ne repose sur aucune donnée expérimentale. Sutton le fait lui-même en ces termes : « Ni la benzine, ni la quinoléine, ni les phénols ne produisent de jaunisse, même à fortes doses ».

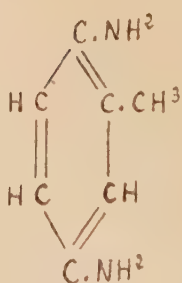
Devons nous suivre ce dernier auteur dans son hypothèse que la phénylquinoléine carboxylée peut se trans-



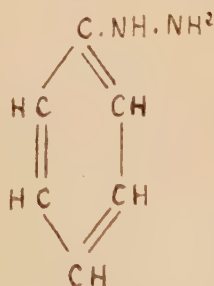
ACIDE PHENYL 2 QUINOLEINE 4 CARBOXYLIQUE



TRINITROPHENOL ou ACIDE PICRIQUE



TOLUYLENE DIAMINE



PHENYLHYDRAZINE

former dans l'organisme en composés nitrés ictérogènes comparables « aux nitrophénols, dinitrophénol et trinitrophénol, aux nitrobenzènes, surtout au nitrobenzol et au trinitrotoluène, qui produisent tous les ictères ? »

Nous n'irons pas jusque-là. Remarquons d'abord que le trinitrophénol ou acide picrique donne plus souvent un pseudo-ictère qu'un ictère véritable.

D'autre part, la formule chimique de l'acide phénylquinoléine carboxylique a peu de points communs avec celle des composés ictérogènes de la série aromatique: les nitrobenzènes, les nitrophénols, la toluyène diamine ou la phénylhydrazine. L'élément azote ne figure pas dans la constitution de l'acide phénylquinoléine carboxylique de la même façon que dans la formule de ces divers composés; il n'est pas fixé de la même manière sur le noyau aromatique. L'azote de la phénylquinoléine est intracyclique et il est malaisé de se représenter comment il pourrait quitter sa position sans qu'il y ait une désintégration complète de la molécule.

Nous savons, d'autre part, grâce aux recherches de Rotter sur le cinchophène, que ce médicament s'élimine dans les urines, sans altération, sous forme d'acide hydroxyphénylquinoléine carboxylique,

2. Arguments d'ordre expérimental

Comme on le voit, ce n'est point sur des bases expérimentales très précises que l'on a étayé la toxicité ictéri-

gène de la phénylquinoléine. A-t-on cherché à démontrer qu'elle provoquait chez l'animal une cholémie pigmentaire ? Toutes les observations restent muettes sur ce point.

MM. Chabrol, Charonnat et Maximin, qui étudient depuis plus de trois ans les cholérétiques sur des chiens porteurs de fistules cholédociennes après exclusion de la vésicule, ont bien voulu nous communiquer les conclusions de leurs observations personnelles. Ils ont injecté la phénylquinoléine carboxylée à une vingtaine de chiens qui tous ont répondu à la loi de Brugsch et Horsters en donnant une excrétion abondante de la bile dans les heures consécutives : « le volume de la bile augmente dans des proportions impressionnantes. Il peut quintupler après la piqûre intra-veineuse pratiquée à la dose moyenne de 0 gr. 05 par kilogramme de poids. L'hyper-sécrétion est immédiate; quelquefois même, elle atteint son apogée dans la première demi-heure qui suit l'injection; mais, généralement, c'est au bout d'une heure ou deux que l'on note le maximum de l'excrétion biliaire. Celle-ci se poursuit pendant quatre ou cinq heures consécutives, cinq fois plus forte que durant la période témoin. La décroissance se produit ensuite brusquement, le volume de la bile retombant à son chiffre normal en l'espace d'une heure, sinon d'une demi-heure. »

« La cholerragie déterminée par la phénylquinoléine

n'est pas sans avoir un retentissement sur l'excrétion de la bilirubine, des sels biliaires et de la cholestérine. A l'apogée de la sécrétion, chaque échantillon de bile apparaît beaucoup plus clair que les échantillons témoins recueillis de demi-heure en demi-heure avant l'expérience; toutefois, si l'on tient compte du volume total de la bile excrétée, on est conduit à reconnaître qu'il se produit une élimination quasi normale de la bilirubine. Nos courbes sont très précises à cet égard.

« L'excrétion des sels biliaires est plus importante, tout au moins au début. Cependant, au fur et à mesure que l'expérience se prolonge, les échantillons recueillis dénotent une tension superficielle de plus en plus élevée, qui traduit leur appauvrissement en taurocholates de soude.

« L'excrétion de la cholestérine obéit aux mêmes lois. De même que les sels, cette substance tend à tarir en fin d'expérience, chez ces animaux qui ont subi une véritable saignée biliaire. Et nous pouvons trouver dans ces faits une nouvelle démonstration du cycle entéro-hépatique que Schiff a bien mis en lumière. »

Au cours de ces travaux les auteurs ont recherché accessoirement l'apparition de la cholémie pigmentaire. Elle ne se manifeste point durant les cinq ou six heures en moyenne où l'animal est observé.

A la dose de 1 gr. par voie veineuse, on n'observe

point chez le chien les hémoglobinémies massives que provoquent les sels biliaires ou d'autres dérivés de la série aromatique (naphtoate ou oxynaphtoate de soude, par exemple), étudiés par M. Chabrol et ses collaborateurs. Il est possible que, dans les intoxications prolongées, cette hémoglobinémie combinée à l'altération du parenchyme hépatique soit un facteur de cholémie. Cependant, si l'on en juge par la cholérèse remarquable de la phénylquinoléine carboxylée, on est loin des phénomènes qui caractérisent l'intoxication ictérigène de la toluyène diamine.

Ce poison expérimental provoque très rapidement un arrêt de la sécrétion hépatique de la bile. Nous avons pu personnellement le reconnaître récemment en observant à l'hôpital Saint-Antoine avec MM. Chabrol et Busson deux chiens fistulés. Trois heures après l'injection intraveineuse de quatre centigrammes de toluyène diamine par kilogramme de poids, le volume de la bile augmenta très légèrement; sa coloration brun foncé traduisit une excrétion abondante de pigments. Mais cette cholérèse ne fut qu'éphémère, et relativement minime en regard de celle de la phénylquinoléine. On compléta alors l'expérience en injectant à l'animal ce dernier médicament : sous l'effet de la phénylquinoléine carboxylée, la sécrétion hépatique quintupla, bien que l'animal ait été déjà intoxiqué par la toluyène diamine.

Nous relatons incidemment cette expérience qui, prise à la lettre, semble justifier l'emploi de la phénylquinoléine dans le traitement des ictères toxiques ou infectieux.

Nous retiendrons de ces travaux que la phénylquinoléine entraîne une cholérèse fort remarquable chez les chiens normaux, et qu'elle est même capable de réveiller l'excrétion des pigments biliaires chez les animaux intoxiqués par la toluylène diamine au stade de la rétention pigmentaire par pléiochromie.

3. ARGUMENTS CHIMIQUES

a) *Rareté des accidents ictériques de la phénylquinoléine*

Voici plus de vingt ans que les produits quinoléiques sont entrés dans la thérapeutique de la goutte, où ils ont acquis une place de choix en raison de leur efficacité.

Des milliers et des milliers de malades les ont utilisés, souvent sans la moindre surveillance médicale.

Combien de cas d'ictère a-t-on pu mettre sur le compte de cette médication ? A peine une cinquantaine.

Tous n'ont peut-être pas été publiés. Leur nombre augmenterait-il légèrement, que l'on s'étonnerait encore de cette infime proportion d'accidents. Proportion infime, car nous allons critiquer maintenant un certain nombre d'observations qui ont mis l'ictère bien à tort sur le compte des dérivés de la phénylquinoléine.

b) *La phénylquinoléine n'est pas toujours
l'unique facteur de l'ictère*

La théorie toxique explique mal un certain nombre de faits que nous allons maintenant examiner tour à tour.

1° *Dans certains ictères quinoléiques il existe une longue période d'incubation.*

On conçoit mal avec la théorie toxique l'apparition très tardive de la jaunisse; on s'explique mal les périodes d'incubation absolument silencieuse qui se prolongent plusieurs semaines après la fin du traitement (cas de Lowenthal, de Braun, de Cabot, obs. XXV, XXI, XXXVIII).

2° *L'ictère est apparu parfois au cours de la grossesse.*

Faut-il accuser, avec Rabinowitz, la phénylquinoléine d'avoir donné une jaunisse à une femme enceinte qui avait pris dix grammes de ce médicament en une semaine pour calmer des douleurs névralgiques ? Nous connaissons cependant la fréquence de la cholémie gravidique. (Obs. XVIII.)

3° *L'ictère est apparu au cours de la lithiase biliaire.*

L'un des dérivés de la phénylquinoléine qui a donné le plus souvent des ictères est la biloptine, combinaison iodée de la phénylquinoléine. Il est responsable de 7 cas de jaunisse. De prime abord on peut trouver ce total assez faible, mais il ne faut pas oublier que la biloptine a été peu employée; elle a été utilisée uniquement pour

la cholécystographie, c'est-à-dire chez des malades soupçonnés de lithiase vésiculaire.

Faut-il conclure à un ictère toxique après avoir lu les observations d'Hitzenberger (obs. XXXIV et IV)? Une femme atteinte de tumeur de l'hypophyse avec diabète insipide présentait des accès fébriles inexpliqués et *accusait une gêne dans l'hypochondre droit*. Quelques jours plus tard, un ictère fait son apparition; il s'aggrave, entraînant la mort. Comme entre temps on avait prescrit cinq grammes de biloptine pour faire une radiographie de la vésicule, l'ictère fut mis sur le compte de cette exploration.

Un second malade, auquel on avait administré la même préparation, fit lui aussi un ictère, fort bénin cette fois. Nous notons dans son observation qu'*il avait une tumeur de l'hypochondre droit, très probablement vésiculaire*.

Le malade de Schwarz (obs. V) avait des antécédents digestifs et se plaignait d'*une douleur dans la région hépatique faisant penser à une affection de la vésicule*.

Celle de Kingreen (obs. IX) avait depuis deux ans *des coliques vésiculaires typiques*; on avait porté à son propos le *diagnostic clinique de cholélithiase avec cholécystite subaiguë*.

Tous ces malades avaient bien des raisons de présenter un ictère sans prendre de biloptine. Tout ce que l'on

peut dire, c'est que cette drogue en fut le prétexte, rien de plus.

4° *Une ascite coïncidait avec l'ictère.*

L'ascite, nous l'avons remarqué, accompagne assez souvent le syndrome ictérique, et répond à des lésions de cirrhose constatées à l'autopsie.

Rabinowitz rapporte le cas d'une femme de 30 ans traitée pendant six mois par de fortes doses de phénylquinoléine carboxylée, et qui fit un ictère, mortel au bout de quatre mois. L'autopsie montra une atrophie cirrhotique du foie. (Obs. XL.)

Il est difficile d'établir un rapport entre la phénylquinoléine et une cirrhose atrophique du foie constituée en un aussi bref délai.

Cette remarque peut-être renouvelée à propos de plusieurs observations analogues, celle de Sutton, par exemple, rapportée sous le titre d'atrophie jaune aiguë du foie, mais où le protocole nécropsique mentionne une cirrhose ascitique accompagnant l'ictère grave.

5° *L'atrophie jaune aiguë du foie est prédominante.*

Enfin, lorsque l'atrophie jaune aiguë du foie vient compliquer l'ictère, peut-on toujours affirmer que c'est l'acide phénylquinoléine carboxylique qui l'a provoquée ?

Seize observations sur 49 permettent de poser ce point d'interrogation. Il n'est point douteux que les ictères qui-

noléliques mortels s'accompagnent de lésions très particulières, bien différentes à la vérité de celles que l'on observe dans l'intoxication chloroformique ou phosphorée.

B. L'ICTÈRE DE LA PHÉNYLQUINOLÉINE N'EST-IL PAS SOUVENT D'ICTÈRE INFECTIEUX ?

Cet ensemble de constatations cliniques et expérimentales nous donne à penser que l'ictère de la phénylquinoléine n'est point toujours un ictère toxique et que l'on peut renouveler à son sujet la discussion des ictères syphilo-thérapeutiques soulevée par l'emploi du salvarsan ou de ses dérivés.

1° *S'agit-il d'ictères infectieux?*

Nous venons de remarquer que les ictères graves publiés s'accompagnent 16 fois sur 49 d'atrophie jaune aiguë du foie. Il n'est pas sans intérêt de souligner qu'au moment où l'on rendait la phénylquinoléine responsable de ces ictères graves, une très curieuse épidémie d'ictère avec atrophie jaune aiguë du foie sévissait en Angleterre, au Danemark, et dans l'Europe Centrale. Voici ce que M. Chabrol écrit sur ce sujet dans le récent article qu'il a consacré aux ictères infectieux (1) : « Ehrström a eu l'occasion d'observer, au cours de l'été 1927, une véritable épidémie d'ictère qui frappa simultanément 30 enfants d'une même école. L'un d'eux succomba à l'atrophie

(1) Voir Bibliographie.

jaune aiguë du foie... » « Un cas mortel par atrophie jaune subaiguë est également relaté au cours d'une épidémie d'ictère infectieux par Erlitz et Norden. Il semble que les pays scandinaves aient payé dans ces dernières années un assez large tribut aux ictères infectieux et que l'on ait observé au cours de ces épidémies un plus grand nombre de cas d'atrophie jaune aiguë du foie que par le passé. Les lésions histologiques de la glande hépatique intéresseraient, d'après Erlitz, la périphérie du lobule. On observerait en ce point une nécrose cellulaire et une infiltration de cellules rondes. Par contre le centre du lobule serait relativement indemne.

« De même, en Angleterre, dans les comtés de Midland et de l'Est, on a observé plus de 200 cas d'ictères épidémique pendant l'hiver 1925. Plusieurs furent mortels. Ils permirent de constater que la dégénérescence graisseuse frappait spécialement la périphérie du lobule

« Des cas analogues ont été signalés en d'autres points d'Europe. La coexistence de formes bénignes et de formes graves est également signalée. Peretz dit avoir observé dans une même maison trois cas bénins et un cas terminé par la mort. L'évolution grave est observée surtout chez les femmes en état de gestation ou chez les jeunes enfants (Blunner). La forme mortelle affecte habituellement l'aspect du syndrome décrit par Frerichs sous le nom d'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie.

C'est dire que l'ictère tend à décroître dans la deuxième étape de la maladie, alors que surviennent les hémorragies, les accidents nerveux d'insuffisance hépatique, et l'hypothermie. »

N'est-on pas frappé, en relisant cette description, des analogies qu'elle présente avec l'exposé que nous avons donné des ictères graves de la phénylquinoléine ?

2° Ne peut-on rapporter les ictères de la phénylquinoléine à une action biotropique de ce médicament ?

A ce propos, nous rappelons les longues discussions qu'a soulevées la pathogénie des ictères arsénobenzoliques. On sait que, suivant l'ingénieuse théorie de M. Milian, le biotropisme a été invoqué pour expliquer ces ictères dont on a plaidé par ailleurs l'origine toxique ou syphilitique.

M. Sézary s'est fait tout particulièrement le champion de la conception biotropique de l'ictère arsénobenzolique. Il pense que l'apparition souvent tardive de la jaunisse s'accorde mal avec la théorie toxique.

Rien ne prouve non plus, dit-il, que les ictères arsénobenzoliques soient de nature syphilitique, car, comme l'a fait remarquer Fournier, l'ictère syphilitique secondaire n'a pas de symptomatologie qui lui soit propre.

Pour M. Sézary l'ictère du salvarsan ou de ses dérivés « n'est autre chose qu'un ictère catarrhal vulgaire dont l'apparition est favorisée par le traitement arsenical ».

S'il est vrai que l'ictère du salvarsan s'explique dans

un certain nombre de cas par la théorie du biotropisme, ou, plus simplement, par des coïncidences, on peut se demander également si un virus ictérigène, épidémique ou non, ne figurerait pas à l'origine des rarissimes observations où l'atrophie jaune aiguë du foie a été mise sur le compte de la phénylquinoléine.

Certes, nous ne méconnaissions pas la toxicité de ce produit. Il peut être nocif pour le foie et pour le parenchyme rénal. Mais suffit-il qu'un médicament engendre des dégénérescences et des tares cellulaires du foie pour qu'il détermine un ictère ? On n'ignore pas que l'ictère est exceptionnel dans les services de tuberculeux chez des malades dont le foie est cependant frappé de dégénérescence granulo-graisseuse.

Que la phénylquinoléine constitue un point d'appel en frappant le foie, qu'elle précipite l'évolution d'une cirrhose latente, nous l'admettons très volontiers. Ce n'est pas méconnaître ses méfaits que de plaider en sa faveur la loi des coïncidences.

CHAPITRE V

Prophylaxie des ictères quinoléiques

La prophylaxie des ictères quinoléiques réside uniquement dans la manière d'administrer la phénylquinoléine.

1. *Chez les gouteux et les rhumatisants aigus ou chroniques.*

Tous les auteurs sont d'accord pour déconseiller l'emploi de ce médicament chez les malades trop âgés ou dont les reins ou le foie sont plus ou moins tarés, ce qui est si fréquent chez les gouteux ou les vieux rhumatisants chroniques.

Nous n'irons pas si loin, et nous pensons qu'à la condition de suivre quelques règles très simples dans la prescription de la phénylquinoléine, on ne risque pas d'accidents graves. La méthode proposée par Graham nous semble tout indiquée : la drogue ne doit pas être donnée plus de quatre jours de suite avec des intervalles de moins de quatre jours entre les séries. Il vaut mieux ne pas dépasser la dose quotidienne de 1 gramme ou 1 gr. 50 en deux ou trois prises.

On recommande généralement de prendre en même temps que la phénylquinoléine, une grande quantité d'eau alcaline. Cette précaution a pour but, nous dit-on, d'augmenter la réserve alcaline de l'organisme et d'empêcher ainsi la précipitation de l'acide urique que le médicament mobiliserait.

Bien entendu, si des signes d'intolérance apparaissent, il est préférable de cesser le traitement, ou tout au moins de diminuer les doses, quitte à le reprendre plus tard.

Enfin, on ne serait trop recommander aux malades de ne point prendre de phénylquinoléine sans avis médical. Hench ne nous parle-t-il pas de deux rhumatisants qui prennent l'un depuis quinze ans, l'autre depuis dix-huit ans, des doses quotidiennes de 2 gr. 50 et 6 gr. de phénylquinoléine ? Ils n'ont jamais eu le moindre ictère. Ce n'est pas une raison pour qu'ils servent d'exemple.

2. Chez les hépatiques.

a) Pour la cholécystographie.

Nous n'insisterons pas sur la façon d'administrer la biloptine pour radiographier la vésicule biliaire. Cette technique a fait l'objet d'une importante discussion des médecins viennois en 1927. La biloptine est très déconsidérée. Peu de médecins l'emploient encore. Pribram lui-même, l'instigateur de ce procédé, ne donne plus la bilop-

fine qu'à la dose faible de 1 gr. ou 2 gr., alors qu'on en prescrivait 5 gr. au début de son emploi.

b) Chez les ictériques.

Enfin, lorsqu'on veut abréger la durée d'un ictère catarrhal ou d'un ictère lithiasique en prescrivant aux malades un cholérétique, il faut savoir que la phénylquinoléine ne doit pas être donnée par voie veineuse. Il est préférable de l'administrer par la bouche, à la dose de 1 gr. en vingt-quatre heures, pendant trois ou quatre jours consécutifs, quitte à alterner son emploi avec celui des extraits de feuilles d'artichaut, voire avec l'usage des sels biliaires.

Nous avons vu souvent appliquer cette méthode dans le service de M. Chabrol; bien souvent d'heureuses coïncidences ont plaidé en faveur de cette thérapeutique. Nous n'avons pas le souvenir qu'elle ait jamais provoqué d'incidents.

Observations

Ictères Bénins

OBSERVATION I (WÖRSTER DROUGHT)

Un homme âgé de 59 ans, qui a souffert à plusieurs reprises de manifestation de la *goutte* depuis une vingtaine d'années, commence à prendre 7 grains 1/2 (0 gr. 50) de *phénylquinoléine* trois fois par jour.

Au bout de douze jours il fait une *éruption d'urticaire* et cesse de prendre le médicament. Trois semaines plus tard, l'urticaire ayant disparu, il prend une nouvelle dose de 7 grains 1/2. Le lendemain l'urticaire réparaît avec un prurit intense, et, bien que le malade abandonne la *phénylquinoléine*, l'urticaire persiste, *des troubles digestifs* surviennent, et, au bout de dix jours, le malade commence un *ictère* d'importance moyenne, sans augmentation de volume du foie et sans douleurs.

L'ictère persista plusieurs semaines.

OBSERVATION II. — CAS 1 DE KLINKERT

Une femme souffrant de *polyarthrite subaiguë* a d'abord été traitée par 15 injections de *phénylquinoléine* et *salicylate de soude* associés (5 cm³ par jour), puis, pendant un mois, elle a pris trois tablettes (de 0 gr. 30 ou 0 gr. 50) de *phénylquinoléine* par jour.

De *légers troubles gastriques* l'ont amenée à cesser le médicament pendant quelques jours, puis elle l'a repris à la dose de deux tablettes par jour pendant un mois environ. Elle a absorbé ainsi 160 tablettes en tout.

Elle ressentit alors un *malaise général avec anorexie*. Un médecin trouva *un peu d'ictère* et une *augmentation de volume du foie*. Cet organe dépassait de 5 cm. le rebord costal.

Les urines contenaient des pigments biliaires, les selles étaient normalement colorées. La rate était normale. La patiente n'avait pas de fièvre.

Consulté sur l'origine de cet ictère, l'auteur le rapporte à la *phénylquinoléine carboxylée* pour les raisons suivantes :

1^o L'ictère est apparu après l'emploi prolongé de *phénylquinoléine* ;

2^o Il n'est pas en rapport avec le rhumatisme subaigu, car l'absence de fièvre et de splénomégalie vont à l'encontre de l'hypothèse d'une cause infectieuse ;

3° D'autre part, au début de l'ictère catarrhal, les selles sont décolorées.

OBSERVATION III. — CAS 2 DE KLINKERT

Un homme de 60 ans, de forte constitution, a commencé, au mois d'août 1925, une *polyarthrite aiguë* qui l'obligea à rester alité jusqu'en décembre 1925. Il a pris longtemps de fortes doses de salicylate de soude, car, dès qu'il essayait de cesser ce médicament, sa température remontait. En décembre, il put diminuer la dose jusqu'à 2 gr., et, du début de janvier au 15 février 1926, il n'absorba aucun remède.

A ce moment, son médecin lui prescrivit de la *phénylquinoléine*: 4 tablettes par jour, 4 jours de suite ; cesser dix jours, et reprendre.

Le 22 mai, le malade fait, *brusquement*, sans douleurs, un ictère aigu. En réalité, il n'avait pas suivi la prescription et avait pris, sans interruption, 160 tablettes de phénylquinoléine.

Le 26 mai, à l'examen : *ictère assez accentué, foie augmenté de volume*, à bord arrondi, lisse, à peine sensible à la pression. La zone vésiculaire n'est pas douloureuse, et la vésicule non augmentée de volume. Pas de fièvre, pas d'amaigrissement, pas de grosse rate.

Urines très foncées, contenant du pigment biliaire, selles très peu décolorées.

Le 5 juin, l'ictère n'a pas changé, mais les selles sont décolorées. Pas de météorisme ni d'ascite. Wassermann négatif.

Le 15 juin, les selles se recolorent un peu.

Vers le 15 août, l'ictère disparut, et la guérison fut complète. *L'ictère avait duré trois mois en tout.*

Il faut, dit l'auteur, écarter l'idée d'une tumeur maligne, et aussi, avec beaucoup de probabilité, un calcul du cholédoque, car l'ictère ne s'est accompagné d'aucune douleur, et l'anamnèse ne révèle aucune colique hépatique ou douleur épigastrique. L'hypothèse d'une cause infectieuse est aussi insoutenable. Il s'agit donc bien d'une hépatite toxique.

OBSERVATION IV. — CAS 2 DE HITZENBERGER

Un homme de 60 ans reçoit une dose de 5 grammes de *biloptine* (diiodophénylquinoléine). Il fait un *ictère avec malaises, anorexie, vomissements*, mais il en *guérit* au bout de dix jours. *Il avait une tumeur de l'hypochondre droit, probablement vésiculaire.*

OBSERVATION V (SCHWARZ)

Schwarz a utilisé la biloptine comme substance opaque aux rayons X dans 24 cas, sans aucune conséquence fâcheuse. Il a cependant eu un cas sérieux : une femme

de 30 ans, nerveuse, qui a eu auparavant un *spasme pylorique et sigmoïdien*, se plaint d'une *douleur de l'hypochondre droit faisant penser à une affection vésiculaire*.

Pour mettre en évidence la vésicule, on lui donne 5 grammes de *biloptine* dans du lait. La radiographie, faite le lendemain, ne montre rien d'anormal.

Ce jour-là la malade se plaint d'un léger *malaise*, et, le lendemain, apparaît un *léger ictère, avec anorexie et nausées*.

Le tableau clinique s'aggrave au point que toute alimentation per os devient impossible et que l'on doit recourir au goutte à goutte rectal glucosé.

Au moment de la communication, le pronostic s'est encore aggravé.

Schwarz ne veut pas discréditer l'emploi de la biloptine et pense qu'il s'agit sans doute dans ce cas d'une *hypersensibilité du foie*. Pour lui, *si on avait donné à une telle malade du salvarsan, elle aurait fait un ictère grave*.

OBSERVATION VI (HAUDEK)

Un jeune médecin, après une prise unique de *biloptine*, présente un *ictère accompagné de vomissements*. Au bout de *quatre semaines*, l'amélioration est nette, mais l'ictère, quoique moins intense, n'a pas disparu.

Haudek pense que la tétraïodophénolphtaléine est bien

préférable à la biloptine, et que les cas douteux observés obligent à renoncer à l'emploi de ce dernier médicament.

CAS VII ET VIII (PRIBRAM)

Pribram, qui, le premier, a utilisé la *biloptine*, a vu deux cas d'ictère léger, et a remarqué que l'on pouvait obtenir des radiographies satisfaisantes avec une dose inférieure à 5 grammes. La dose de 1 gramme est en général suffisante. Même chez les obèses, il ne faut pas dépasser 2 ou 3 grammes.

OBSERVATION IX (KINGREEN)

Après avoir donné 25 fois de la biloptine, cet auteur a eu un cas d'ictère : une femme de 31 ans entre à la clinique pour des *coliques vésiculaires typiques qu'elle avait depuis deux ans*. Elle ne sait pas si elle a jamais eu d'ictère.

A l'examen: bon état général. Poumons et cœur normaux. Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal, et l'on palpe une vésicule un peu grosse et douloureuse.

Température normale. Leucocytose: 11.000. Urines un peu albumineuses, ne contenant pas de sucre ni de pigments biliaires.

Le diagnostic clinique est celui de cholélithiase et cholecystite subaiguë.

Le soir du 22 février 1927, on fait à la malade une injection de 1 gramme d'hypophysine et on lui administre 5 grammes de biloptine.

Le lendemain, la radio montre une vésicule incomplètement remplie. On opère le même jour avec anesthésie à l'éther.

La vésicule, grosse et un peu congestionnée, est entourée de quelques adhérences. Le cholédoque est un peu gros. On fait une exclusion de la vésicule, et on draine.

On trouve dans la vésicule quatre gros calculs de pigment biliaire et trente petits.

Le 24 février, dans l'après-midi, la température monte à 40° ; un début d'ictère apparaît, accompagné de vomissements bilieux, mais sans douleurs.

Le 25 février, l'ictère progresse, la température est à 39°5, le foie est mou ; la malade ne souffre pas.

Le 26, l'ictère est bronzé ; les selles sont normalement colorées. La malade a un peu de collapsus cardiaque dans l'après-midi. Elle n'a pas de coliques, même pas après une injection intra musculaire de 2 cm³ d'hypophysine.

Le 27, l'ictère est encore plus accentué ; la malade est un peu agitée ; la plaie est normale ; les urines sont légèrement albumineuses et laissent déposer un sédiment de cylindres granuleux et d'érythrocytes.

Le 28, l'état général s'améliore légèrement. Les selles sont toujours normalement colorées, mais la jaunisse est toujours accentuée.

Les jours suivants, l'ictère cède peu à peu ; il ne se produit aucune crise douloureuse ; la plaie guérit normalement.

Le 19 mars, la malade quitte la clinique, *avec encore un peu d'ictère.*

Pour l'auteur, il s'agissait d'abord d'un calcul du cholédoque, mais le manque de douleurs, la coloration normale des selles, et l'absence de réaction à l'hypophysine infirment complètement cette hypothèse.

Ce n'était pas une simple polycholie, mais bien une intoxication hépatique.

Il faut s'abstenir de biloptine, ou tout au moins n'y recourir qu'avec prudence.

OBSERVATION X. — CAS 1 DE DE REZENDE

Une femme de 54 ans vient consulter avec un ictère dont le début remonte à quelques jours. Cette jaunisse a l'aspect d'un *ictère par obstruction*: coloration jaune de la peau et des conjonctives, pigments biliaires dans les urines et matières décolorées.

Quelque temps auparavant, souffrant de *rhumatismes*, elle a pris deux ou trois tubes de *phénylquinoléine*. Les

douleurs rhumatismales disparurent, mais l'ictère survint.

L'auteur pose le diagnostic d'ictère catarrhal, et donne un régime : « Soit par l'action de ce traitement, soit par les ressources naturelles de l'organisme, au bout d'environ six semaines, la malade se rétablit, et nous eûmes la conviction qu'il s'agissait d'une duodénite catarrhale avec propagation au cholédoque. »

C'est alors qu'il a connaissance des communications des auteurs américains et qu'il commence à soupçonner le rôle de la phénylquinoléine dans l'étiologie de cet ictère.

Entre temps, *les rhumatismes avaient reparu* et un autre médecin avait fait des *injections intraveineuses de phénylquinoléine carboxylée associée au salicylate de soude*.

A la deuxième injection, l'ictère reparut. On cessa le traitement, et la jaunisse fut moins intense et moins durable que la première.

OBSERVATION XI. — CAS 2 DE DE REZENDE

Un malade fait un *ictère catarrhal* peu après l'ingestion de quelques comprimés de *phénylquinoléine*. Ici, l'auteur est moins affirmatif que dans le cas précédent.

OBSERVATION XII. — CAS 3 DE DE REZENDE

Une femme de 52 ans, souffrant d'une *sciatique*, prend de la *phénylquinoléine*: d'abord 24 comprimés qui amènent une amélioration ; puis un autre tube de comprimés. Celui-ci achevé, apparaît une *forte jaunisse avec urines très chargées et matières décolorées*. Guérison.

OBSERVATION XIII. — CAS 1 DE DASSEN

Un homme de 29 ans, atteint de *rhumatisme articulaire aigu*, reçoit du *salicylate de soude et du cinchophène*. L'amélioration est graduelle, et le malade *guérit en vingt jours*. Mais à ce moment on remarque que les conjonctives sont très jaunes, et que le malade fait *un ictère sans aucun trouble gastro-intestinal*.

L'examen élimine la cirrhose du foie, le kyste hydatique, et la syphilis hépatique. La seule cause possible de l'ictère est le cinchophène. Ce malade guérit assez rapidement.

OBSERVATION XIV. — CAS 2 DE DASSEN

Un malade avait une *hépatite toxique mercurielle* avec un *ictère très marqué*. L'injection intraveineuse de *phénylquinoléine* carboxylée et salicylate de soude fit apparaître des signes cliniques très alarmants. *Toutefois, la guérison survint peu à peu, et fut complète au bout de trois mois*.

OBSERVATION XV. — CAS 1 DE VAJDA

Un homme de 66 ans a souffert pendant une longue période de *douleurs dans les membres inférieurs* avec œdème des malléoles.

En août 1929, des douleurs analogues prennent la main gauche, et, trois mois après, la main droite. Le médecin traitant prescrit, vers le 15 novembre, *deux ou trois tablettes de phénylquinoléine par jour*. Le malade prend environ 60 tablettes en tout.

Le 25 décembre 1929 apparaissent *brusquement de l'anorexie, des vomissements, des douleurs dans la région hépatique, et un ictère* qui s'accroît peu à peu. Les selles sont normalement colorées.

L'auteur voit le malade le 22 février : bon état général, peau et conjonctives franchement jaunes, langue saburrale.

On ne peut pas palper le foie, mais la région est un peu sensible. On ne perçoit pas la rate.

Les urines sont diminuées de volume (800 gr.), foncées. Elles ne contiennent pas d'albumine, mais, dans le culot de centrifugation, on note de nombreux amas de globules blancs et rouges, avec quelques cellules épithéliales.

Le Wassermann est négatif.

On met le malade à un régime hydrocarboné, et, peu

à peu, l'ictère diminue, et les urines deviennent plus abondantes.

Le 5 avril, le malade sort de l'hôpital presque complètement guéri.

OBSERVATION XVI. — CAS 2 DE VAJDA

Une femme de 55 ans, jusque-là en bonne santé, fait brusquement, le 15 novembre 1929, des *rhumatismes articulaires*. Le médecin traitant prescrit le repos au lit, des compresses chaudes, et *deux ou trois tablettes de phénylquinoléine par jour*. Au bout de trois semaines de ce traitement, la malade se lève, mais *elle continue la phénylquinoléine jusqu'à la fin de décembre 1929*. La dose totale était de 59 tablettes, quand, *brusquement*, la malade commence une *jaunisse accompagnée d'anorexie*. *Les selles sont décolorées, et les urines foncées*.

Le médecin fait cesser le traitement et prescrit la cure de Carlsbad. L'ictère persiste cependant, et il s'y joint alors de la constipation et *une douleur intense dans l'épaule droite*. Aussi la malade est-elle conduite dans une clinique chirurgicale avec le diagnostic de *lithiase vésiculaire*.

Là, on pense à la possibilité d'une cholécystite, et l'auteur est appelé en consultation. Il trouve, lors de son examen (fin février 1930), un *ictère accentué de la peau et des muqueuses*. La malade se plaint d'un léger prurit. La

langue est un peu saburrale. Poumons normaux. Cœur : léger souffle systolique de la pointe. Pouls à 67.

Le foie est légèrement augmenté de volume; on palpe difficilement son bord inférieur. La rate n'est pas perceptible.

Les urines contiennent un peu d'albumine, des traces d'acétone, un peu de bilirubine, mais pas de sucre ni de sang. On trouve dans le culot de centrifugation quelques leucocytes et quelques cellules épithéliales, avec de rares cylindres hyalins.

On prescrit un régime hydrocarboné, et on fait deux fois par jour 5 unités cliniques d'insuline.

La malade quitte la clinique le 26 mars, ne souffrant plus, avec une jaunisse très diminuée et une diurèse abondante.

L'auteur est convaincu que l'ictère était bien dû à la phénylquinoléine. Ce n'est, dit-il, que grâce à la prudence du chirurgien qu'une cholécystectomie a pu être évitée à la malade.

OBSERVATION XVII. — CAS 1 DE RABINOWITZ

Une femme de 37 ans souffre depuis quatre ans de douleurs dans les chevilles. Elle a subi autrefois une hystérectomie pour fibromes, après une grossesse. Comme son métabolisme basal est un peu diminué, on lui donne

à la fois trois centigrammes d'extrait thyroïdien et 0 gr. 15 de cinchophène trois fois par jour.

Au bout de deux mois ce traitement n'a produit aucun résultat. On le continue en augmentant la dose d'extrait thyroïdien (0 gr. 04).

Dix jours après apparaît un *ictère avec prurit et urines foncées*. Le foie est un peu gros; la rate n'est pas perceptible. Une cholécystographie ne montre rien de particulier.

Grâce au régime hydrocarboné, l'ictère et la splénomégalie disparaissent en deux mois environ.

OBSERVATION XVIII. — CAS 2 DE RABINOWITZ

Il s'agit d'une femme de 31 ans, ancienne asthmatique, qui a été traitée par des injections désensibilisantes. Elle présente une *affection respiratoire fébrile* qui est suivie de *douleurs dans le dos et les épaules*.

On lui donne *trois fois par jour une tablette de 0 gr. 50 de phénylquinoléine*. Au total, elle prend *vingt tablettes*.

Dans les jours qui suivent, apparaît une *asthénie marquée*, puis, *au bout de quinze jours*, un *ictère avec urines foncées* contenant des traces de sucre. Il n'y a pas de fièvre.

Le bord inférieur du foie dépasse de 4 cm. les fausses côtes.

L'ictère et le prurit s'accroissent. *Les selles sont décolorées*, mais contiennent de temps en temps néanmoins quelques pigments biliaires. On trouve également des *pigments dans les urines*.

L'épreuve de l'insuffisance hépatique à la tétrachlorophénolphtaléine est positive. Le Wassermann est négatif.

Après injection d'une substance colorante, on ne peut pas voir la vésicule.

On s'aperçoit alors de ce que *la femme commence une grossesse*, et, à cause de son état hépatique, on provoque l'avortement (?). Guérison en 7 semaines.

OBSERVATION XIX. — CAS 6 DE RABINOWITZ

Une femme de 45 ans, qui a eu de nombreuses *infections légères des voies respiratoires et des voies génitales* au cours de son existence, souffre un jour de *douleurs articulaires*. Elle prend des tablettes de *weldon* (cinchophène, poudre de cascara, et carbonate de magnésie). Elle cesse cette médication à cause de l'apparition d'une certaine *courbature*, mais la reprend au bout de quinze jours, à la dose de 6 tablettes dans la journée. Le lendemain, la courbature reprend, *des douleurs épigastriques* surviennent, et la malade fait un *ictère avec pigments biliaires dans les urines et matières un peu décolorées*. Pas de fièvre. Le foie est mou, mais non augmenté de volume. Rien à la cholécystographie. *Guérison*.

OBSERVATION XX (GLOVER)

Ictère hémolytique. Une femme reçoit 5 injections de phénylquinoléine associée au salicylate de soude, de 5 cm³ chacune, à des intervalles de un jour ou deux, puis 2, 3, 4, 5 cm³ à des intervalles de quatre jours.

Après la dernière piqûre, cette malade fait une *indigestion* qui est suivie, cinq jours après, d'une *jaunisse* qui ne commença à céder qu'au bout d'un mois.

Les examens de laboratoire révèlent un ictère du type hémolytique (?). « La coloration des téguments était plus d'un jaune de chrome franc que du jaune verdâtre habituel de l'ictère catarrhal (?). Le pouls resta à 70-80, au lieu de 40 ou 50 comme dans ce dernier cas. »

OBSERVATION XXI (BRAUN)

Ictère avec ascite: une femme de 45 ans reçoit des injections intraveineuses de phénylquinoléine et salicylate de soude pendant 35 jours. Vingt jours après, elle fait un ictère progressif avec gros foie, pigments biliaires dans les urines, puis *ascite légère* (?). Guérison au bout de trois mois.

Ictères mortels

1 avec atrophie jaune aiguë du foie

OBSERVATION XXII (WELLS)

Une femme de 63 ans souffre de *rhumatisme chronique* depuis plusieurs années, et prend, *sans surveillance médicale*, vingt tablettes de 7 grains 1/2 (0 gr. 50) de *phénylquinoléine* par semaine, *pendant quatre mois et demi ou cinq mois*.

Au bout de trois mois environ de ce traitement, elle commença à avoir des *vomissements* qui ne firent que s'aggraver.

Elle continua cependant à prendre de la phénylquinoléine, car elle calmait ses douleurs articulaires et elle ne pensait pas à lui attribuer ses vomissements. Elle ne cessa d'en absorber que trois semaines avant sa mort.

Wells la vit huit jours avant ce dénouement.

Les *vomissements* étaient alors très fréquents. La palpation provoquait *une certaine douleur dans la région vésiculaire*. Le poulx était un peu accéléré, la température normale. Les urines contenaient *des traces d'albumine*. Trois jours après, *l'ictère apparut, bientôt accompagné de somnolence, puis de coma*, et la malade mourut.

A l'autopsie: Foie extrêmement petit et rétracté. A la

coupe, *atrophie jaune aiguë* et absence complète de tissu hépatique normal.

Il n'y a pas de calculs dans les voies biliaires. Le pylore et la tête du pancréas sont d'aspect normal.

OBSERVATION XXIII (NATHORF ET WILLERT)

Un malade *atteint d'ictère catarrhal*, ayant été traité par l'*icterosan* (phénylquinoléine et sels biliaires) fit une *atrophie jaune aiguë du foie mortelle*.

OBSERVATION XXIV (RAKE)

Un homme de 54 ans prend du *cinchophène* pour ses *douleurs rhumatismales*, sans surveillance médicale, *durant une longue période, et à fortes doses*.

Il vient consulter pour des *douleurs épigastriques*, des *vomissements*, et un *ictère*. Le foie semblait dépasser le rebord costal. Une exploratrice fut faite, au cours de laquelle on trouva un *petit foie*.

A l'autopsie: *atrophie jaune aiguë du foie*, reins pâles montrant peu de différence entre le cortex et la médullaire, *dégénérescence des surrénales*.

OBSERVATION XXV

CAS 2 DE LOWENTHAL, MACKAY ET CRONIN LOWE

Une femme de 55 ans, jusqu'alors en bonne santé, souff-

fre, à la suite d'une fracture compliquée, de *douleurs de névrite* qui ont amené, en décembre 1927, à prescrire de la *phénylquinoléine* à la dose de 7 grains 1/2 (0 gr. 50) trois fois par jour, trois jours par semaine, avec chaque matin une cuillerée à café de bicarbonate de soude.

La malade ne dépassa jamais la dose, mais elle la continua jusqu'à la fin de janvier 1928.

Deux semaines après la fin du traitement, apparut une *jaunisse* légère qui alla en s'accroissant. Le diagnostic étant incertain, une exploratrice est pratiquée le 5 mars 1928. Elle montre un *petit foie* sans dilatation des voies biliaires. La malade meurt le lendemain.

La dose maximum qu'elle ait pu prendre du médicament se monte à 540 grains (36 gr. environ) en tout.

Nécropsie:

a) *Macroscopiquement:*

Foie très petit, mou, pesant 26 onces (800 gr.);

Vésicule et voies biliaires normales;

Rate, pancréas, normaux;

Reins d'apparence normale, et mous.

b) *Microscopiquement:*

Nécrose marquée du tissu hépatique avec infiltration à cellules rondes, image typique d'atrophie jaune aiguë du foie;

Coupes de la rate et du pancréas normales;

Reins: dégénérescence parenchymateuse marquée de l'épithélium tubulaire avec aspect de néphrite subaiguë.

OBSERVATION XXVI (WEIL)

Après un *emploi prolongé de phénylquinoléine*, un malade fait une *atrophie jaune aiguë du foie mortelle*.

Pour l'auteur, le médicament est à peine en cause dans ce cas, car, dit-il, « *la moindre atteinte des cellules hépatiques, aussi faible qu'elle soit, peut suffire à déterminer l'évolution d'une atrophie jaune aiguë du foie* ».

OBSERVATION XXVII (MAC VICAR ET J. F. WEIR)

Une femme de 37 ans a souffert d'une *infection indéterminée* au cours d'une *grossesse antérieure*. Elle s'est mal remise, et il lui en reste un *mauvais état général et des douleurs*.

Pendant un an, elle prend une *dose indéterminée de phénylquinoléine*, ce qui finit par amener des *troubles digestifs et du prurit*. Quinze jours après apparaissent des *douleurs lombaires et épigastriques* et un *ictère*. On ne trouve rien à l'examen radiologique.

L'*ictère s'éclaircit rapidement*, en trois semaines, mais, deux mois et demi après, la malade ressent de nouveau une *gêne épigastrique* et fait un *nouvel ictère* avec un *érythème*. Elle meurt rapidement.

Atrophie jaune aiguë du foie à la nécropsie.

OBSERVATION XXVIII. — CAS 4 DE RABINOWITZ

Une femme de 55 ans se plaint depuis un an d'une douleur épigastrique post-prandiale que l'on traite par le bicarbonate de soude.

Elle accuse une certaine fatigabilité, une constipation marquée, et, de plus, des douleurs dans les genoux.

On porte le diagnostic de : arthrite chronique infectieuse, rhinopharyngite, amygdalite, et obésité.

On fait la tonsillectomie le 1^{er} mars 1927, et on prescrit un traitement par le *salicylate de soude*, l'iode, et la *phénylquinoléine*, cette dernière à la dose de 0 gr. 30 trois fois par jour.

Au bout de quatre semaines apparaît un ictère accompagné pendant deux jours de vives douleurs dans le quadrânt supérieur droit de l'abdomen et dans l'épigastre.

Le 20 avril, la malade entre à l'hôpital.

Elle est un peu agitée et fait bientôt des convulsions suivies de coma.

Le foie est petit à la percussion.

On pose le diagnostic d'atrophie jaune aiguë du foie. La malade meurt 24 heures après son admission.

A l'autopsie : atrophie jaunée subaiguë du foie ; dégénérescence parenchymateuse du cœur et des reins ; suffusions hémorragiques de la peau et des muqueuses digestives.

CAS XXIX, XXX, XXXII (HENCH)

Hench cite quatre cas d'*atrophie jaune aiguë du foie* chez des malades qui ont pris, l'un de l'*oxyliodide* (cinchophène iodé), un autre de l'*oxyliodide et du cinchophène*, les deux derniers du *cinchophène*.

L'interrogatoire de ces malades n'a rien montré qui puisse faire soupçonner une atteinte antérieure du foie, leur autopsie non plus.

OBSERVATION XXXIII (LAMBERT)

Un malade, ayant eu des *rhumatismes*, prit une préparation à base de *cinchophène*. Il fit un *ictère* et mourut en peu de jours d'une *atrophie jaune aiguë du foie*.

2. — Avec **hépatite aiguë sans atrophie**

OBSERVATION XXXIV. CAS 1 DE HITZENBERGER)

L'auteur présente une microphotographie du foie, où l'on note une *nécrose centrolobulaire*, avec, à la périphérie des lobules, une mince zone d'infiltration grasseuse. C'est l'*aspect d'une hépatite aiguë à son début*.

A l'*autopsie*, le *foie* avait les caractères suivants : lisse, de consistance un peu diminuée, il dépassait de deux travers de doigt le rebord costal. A la coupe, au centre des lobules, le parenchyme était rouge brun foncé ; la périphérie des lobules était limitée par une mince zone jaunâtre.

La vésicule biliaire était normale ; les voies biliaires étaient perméables et contenaient un peu de bile visqueuse. La rate était un peu augmentée de volume.

Cette autopsie est celle d'une *femme atteinte de diabète insipide*, qui avait parfois des *poussées, restées inexpliquées, de température à 39°*. Le quatrième jour de son arrivée à l'hôpital, la malade vit sa température retomber à la normale.

Comme elle accusait une vague gêne dans l'hypochondre droit et que l'on ne trouvait rien cliniquement, on décida de faire une radiographie, et on administra à la malade *une dose de biloptine (5 gr.)*.

La nuit suivante elle eut un *léger malaise* accompagné de quelques vomissements, et, le lendemain matin, elle avait *un peu d'ictère*.

Le troisième jour la température commença à monter, d'abord à 37°5, puis, quelques jours après, à 39°6, avec rémission nocturne.

L'ictère s'accroissait de jour en jour et la malade *vomissait* tout ce qu'elle absorbait. Sa respiration était *stertoreuse* et elle présentait de temps à autre des *convulsions épileptiformes*.

Elle mourut le dixième jour avec *les signes de l'ictère grave*.

Le huitième jour, elle avait fait un *exanthème érythémateux polymorphe, d'aspect urticarien*.

L'autopsie montra, en dehors des lésions déjà décrites, une tumeur de l'hypophyse.

3. — Avec atrophie jaune aiguë et cirrhose du foie

OBSERVATION XXXV

CAS 1 DE LOWENTHAL, MACKAY ET CRONIN LOWE

Une femme de 55 ans, souffrant de *rhumatisme chronique* depuis plusieurs années, a pris pendant cinq mois, sans surveillance médicale, sans interruption, trois tablettes de 0 gr. 50 de *phénylquinoléine* par jour. Au bout de ce temps apparaît un *ictère léger qui s'aggrave tout à coup*, et la malade meurt au bout de quelques jours de *délire et de coma*.

Les matières avaient gardé leur coloration, et le diagnostic d'atrophie jaune aiguë du foie fut posé.

Nécropsie.

a) *Macroscopiquement:*

Foie de couleur jaune d'ocre typique avec de *petites aires rougeâtre*. Consistance gélatineuse. Poids: 19 onces (590 grammes). Vésicule biliaire normale, contenant une petite quantité de bile, sans calculs.

b) *Au Microscope:*

Léger degré de cirrhose multilobulaire qui existait probablement avant l'atrophie jaune aiguë. La grande majorité des cellules du foie était complètement nécrosée. Quelques aires de la coupe avaient subi la dégénérescence graisseuse.

L'aspect général était celui d'une nécrose à peu près complète avec *quelques aires de tissu fibreux*.

OBSERVATION XXXVI (SUTTON)

Histoire de la maladie.

Il s'agit d'une femme de 27 ans vue un an avant la maladie actuelle avec un *rhumatisme subaigu* apparu à la suite d'une tonsillectomie.

Les douleurs articulaires reparurent quelque temps après, et, sur le conseil d'une amie, elle prit du *cincho-phène*. La dose est incertaine, mais elle est au moins de trois boîtes de 25 tablettes chacune.

En décembre 1927, elle a des *nausées, des vomissements et de la constipation*, et, remarquant une *légère teinte jaune de sa peau*, elle cesse de prendre du cincho-phène. Peu de temps après, elle fait une *éruption très prurigineuse sur la face, les bras et le tronc*.

On ne trouve rien dans les antécédents personnels ni familiaux.

Examen.

L'ictère est modéré. La malade présente quelque peu d'œdème de la face et des chevilles, et un *rash papuleux* sur la face, les bras et le tronc.

Le cœur et les poumons sont normaux. L'abdomen est légèrement tendu, mais il n'y a pas de rigidité dans le quadrant supérieur droit,

On ne peut pas palper le bord inférieur du *foie*, ni la rate.

On note *deux larges ecchymoses* sur les fesses, survenues à la suite d'une chute.

Température à 37°7; leucocytose: 11500. *Un peu d'albumine et de pigments biliaires dans les urines.*

Le 12 décembre, la malade accuse une sensation brusque de constriction et de brûlure au niveau du thorax. de la gorge et de la face. Un léger œdème apparaît, siégeant au visage, à la langue et aux lèvres, ainsi qu'aux bras. Le pouls monte à 120 et devient bientôt imperceptible. Ce tableau s'accompagne de douleurs dans le dos et dans l'abdomen, de nausées et de vomissements. Cette crise dura environ une heure et cessa complètement. La malade fit chaque jour cinq ou six de ces crises pendant une semaine.

Evolution.

La malade est admise à l'hôpital le 15 janvier 1928. Elle ne souffre pas. *Son éruption persiste.* Sa température est toujours à 37°7.

Le 1^{er} février, on perçoit une *petite quantité de liquide dans la cavité péritonéale*. Cette *ascite*, qui *croît rapidement*, entraîne une grande gêne.

Le 3 février, on injecte dans les veines une *préparation mercurielle*. Cependant l'excrétion urinaire tombe de 1.200 à 300 cm³, l'albuminurie augmente, et quelques

globules rouges sont observés dans le culot de centrifugation.

Le 7 février, une paracentèse retire *neuf litres de liquide* clair, jaune paille. Le lendemain, l'abdomen est de nouveau très distendu, malgré un drainage très libre par la plaie de ponction.

A cause de l'*augmentation rapide de l'ascite*, on tente, le 12 février, une opération de Talma-Narath.

Autopsie.

On ne peut examiner que l'abdomen. Le foie et les reins sont les seuls organes qui semblent lésés.

Foie. — On trouve à la *coupe* des aires jaunâtres entourées de parties déprimées rouge sombre. Ces aires jaunâtres laissent voir quelques traces de lobules.

Au microscope, ces parties jaunes sont faites de lobules hépatiques dont *quelques-uns assez peu altérés*. Mais la plupart des cellules hépatiques contiennent une seule large *gouttelette de graisse* qui a repoussé le noyau à la périphérie. Dans d'autres cellules, le cytoplasme a un aspect nuageux. Quelques cellules sont complètement dépourvues de noyau. Quand il existe, celui-ci est souvent pycnotique.

La disposition régulière des cellules hépatiques en cordons a presque complètement disparu. Cette disposition en cordons est mieux définie à la périphérie des lobules, mais, là, les cellules sont gonflées et granuleuses et con-

tiennent parfois de petites particules d'un pigment jaune brun. Les interstices cellulaires sont étroits et contiennent *un peu de sang*.

Un peu partout, des bandes de tissu conjonctif représentent des aires où le parenchyme a entièrement disparu, permettant aux canaux biliaires de se toucher.

Dans les zones rouges, il n'y a pas trace de parenchyme, mais seulement du tissu conjonctif qui est le siège d'une infiltration diffuse à cellules rondes.

Reins. — Les glomérules sont un peu plus riches en cellules que normalement. L'épithélium limitant la capsule de Bowmann, dans de nombreux glomérules, est gonflé, et l'espace capsulaire est dilaté et rempli de matières granuleuses. Les tubes contournés de la région sous-capsulaire sont dilatés et leur lumière est comblée de ces mêmes matières granuleuses.

Dans la portion la plus profonde du rein, les lumières des tubes sont remarquablement étroites à cause du gonflement de l'épithélium.

Partout, de nombreux tubes ont leurs noyaux cellulaires altérés, ou même en sont totalement dépourvus. Les vaisseaux intertubulaires sont distendus par le sang. *Il est évident que les reins ont beaucoup souffert.*

OBSERVATION XXXVII (ANDERSON ET TETER)

Une femme de 48 ans est vue pour la première fois

le 23 mai 1928 atteinte *d'arthrite chronique déformante des doigts*. Les urines sont normales, un peu acides. On prescrit trois grains (0 gr. 20) *d'oxyliodide* (cinchophène iodé) trois fois par jour, avec un peu d'eau de Vichy.

Au bout de quinze jours les symptômes s'amendent, mais la malade *continue le traitement* jusqu'au 15 novembre environ.

Six semaines après, il se produit une *récidive légère*, à l'occasion de laquelle *on prescrit de nouveau le médicament*.

Le 28 janvier 1929 un des auteurs constate un peu d'œdème de la face et des extrémités, avec un *léger ictère des téguments*.

La malade n'ayant pas uriné depuis 24 heures, un cathétérisme est pratiqué et ramène 45 cm³ *d'urine trouble, foncée, d'odeur forte*.

On cesse l'oxyliodide. Dans la période de mai à janvier, la malade avait pris environ 600 tablettes de 0 gr. 20 du médicament, soit 120 gr.

Un bain très chaud additionné de sulfate de magnésie et divers autres remèdes (?) amènent une transpiration marquée et une diurèse de 1.775 cm³ dans les heures suivantes. Ces *urines* contiennent de l'acide diacétique, de l'acétone, des cylindres hyalins et épithéliaux, mais pas d'albumine ni de sucre.

L'ictère, cependant, s'accentue, la rétention reparaît.

et le *délire* survient. Diverses tentatives, pour rétablir la diurèse par les bains chauds, échouent. L'état de la malade empire, et elle entre à l'hôpital le 4 février.

A son entrée, la malade délire. Elle a une *ascite abondante et un peu d'anasarque*. Son ictère est modéré. On ne sent pas le *foie* à la palpation.

Un nouvel échantillon d'*urines* retirées par cathétérisme présente les mêmes caractères que tout à l'heure, avec une acidité plus accentuée, et *beaucoup d'albumine*. L'œdème empêche la prise de sang pour examen chimique.

Le soir du 4 février la malade présente quelques *convulsions* qui persistent le lendemain. L'œdème et le délire s'accroissent, et la malade meurt.

Autopsie.

a) *Macroscopiquement:*

Foie mobile, très diminué de volume, *pesant* 450 grammes, de surface *rugueuse*. A la coupe, nombreuses aires de couleur jaune de chrome de 5 à 10 mm. de diamètre, séparées par des intervalles rouge brun. Plus de la moitié de la surface de coupe était constituée de ces aires jaunes.

Voies biliaires et pancréas normaux.

Tractus digestif normal, en dehors de nombreuses *pétéchies* de 1 à 4 mm. de diamètre.

Rate modérément augmentée de volume.

Reins de taille normale. A la coupe, la *séparation* entre le cortex et la substance médullaire n'était pas nettement marquée, et les striations corticales n'étaient pas distinctes.

Piqueté hémorragique des bassinets.

Dans la vessie, environ 15 cm³ d'urine foncée, trouble.

Trois litres d'ascite, œdème pulmonaire, hydrothorax bilatéral (500 cm³) de liquide dans chaque plèvre).

Pétéchies sur le péricarde, l'endocarde, le myocarde (pas d'autres lésions cardiaques), les plèvres, le péritoine.

b) *Microscopiquement:*

Foie: nécrose des cellules hépatiques et hémorragies centro-lobulaires plus ou moins importantes. *De nombreux lobules et groupes de lobules avaient entièrement disparu.*

En d'autres points, les canalicules biliaires étaient très nombreux et séparés par du *tissu conjonctif lâche hémorragique*. C'étaient ces surfaces qui correspondaient aux zones rouge foncé de la coupe.

Là où les cellules hépatiques étaient le mieux conservées, elles présentaient une *dégénérescence graisseuse* accentuée.

Reins: l'épithélium des tubes contournés était gonflé et contenait de fines *gouttelettes de graisse*. Ça et là les cellules avaient gardé leur noyau.

Les lumières de quelques tubes contenaient des amas granuleux, d'autres des cylindres d'un jaune brun.

Les glomérules paraissaient à peu près normaux.

OBSERVATION XXXVIII (CABOT)

Un homme de 42 ans prend *pendant six mois des doses assez fortes de weldona* (néocinchophène, poudre de cascara et carbonate de magnésie).

Deux mois après, apparaissent des douleurs, des coliques, une indigestion, et un ictère.

A l'examen : foie difficile à palper, pigments biliaires dans les urines à diverses reprises, matières décolorées; Wassermann négatif. Rien à la radiographie.

Peu à peu, le foie diminue de volume, et le malade fait un peu d'ascite, des œdèmes, des hématémèses, et une certaine pigmentation des téguments. Il n'a pas de fièvre.

La mort survient au bout de trois mois.

A l'autopsie, on trouve une atrophie jaune aiguë du foie avec une légère cirrhose secondaire (?), des varices gastroœsophagiennes, de l'ascite, et un hydrothorax.

L'auteur ajoute qu'il a vu d'autres atrophies jaunes aiguës du foie chez des malades qui avaient pris la préparation dite weldona.

4. — Avec cirrhose du foie isolée

OBSERVATION XXXIX. — CAS 3 DE RABINOWITZ

Un homme de 45 ans souffre depuis un mois de *douleurs disséminées*. On commence la *phénylquinoléine* le 30 septembre 1927, à la dose de 0 gr. 50 trois fois par jour.

Quatre mois après, le 8 février 1928, la dose est portée à 0 gr. 50 toutes les trois heures, et on fait en même temps des *injections sous-cutanées de lait*.

Le traitement par la *phénylquinoléine* est continué jusqu'en février 1929 (*un an* par conséquent).

Le malade se plaint alors *brusquement* d'une *douleur épigastrique* et fait un *ictère avec pigments biliaires dans les urines*.

L'état général est déficient. Le malade a perdu 25 kilogrammes depuis le début du traitement.

L'*ictère dure quatre jours*; puis un peu d'*ascite* apparaît et le malade meurt *six jours après*.

A l'*autopsie*: foie de 1.100 gr. présentant une hyperplasie nodulaire et une *cirrhose périportale*.

La rate est normale, ainsi que le pancréas et les voies biliaires.

Plaques de péritonite purulente.

OBSERVATION XL. — CAS 7 DE RABINOWITZ

Une femme de 30 ans, traitée pendant *six mois* par de fortes doses de *phénylquinoléine* pour une arthrite de

la hanche, fait un *ictère progressif*, qui amène, au bout de quatre mois, à pratiquer une laparotomie exploratrice. La malade meurt sur la table d'opération.

On trouve à l'autopsie un foie très petit présentant une *atrophie cirrhotique*.

5. — Sans protocole nécropsique

CAS XLI ET XLII (LANGDON BROWN)

En traitant des *rhumatismes* par ces injections d'*atoquinol* (éther allylphénylquinoléique), cet auteur a vu deux cas d'*ictère mortel*. Il a eu connaissance d'autres accidents semblables.

OBSERVATION XLIII (WILLCOX)

Willcox a eu un accident fatal chez un homme de 69 ans, d'état général médiocre, goutteux chronique. L'*ictère* apparut au bout d'une semaine de traitement par la *phénylquinoléine associée au bicarbonate de soude*. Le malade mourut en 28 jours, ayant présenté à la fin les *symptômes de l'ictère grave*.

Pendant la plus grande partie de la période ictérique, les urines et les fèces contenaient des pigments biliaires, ce qui montre qu'il ne s'agissait pas d'un ictère par rétention.

OBSERVATION XLIV (REICHLE)

Une femme de 46 ans prend à plusieurs reprises de *fortes doses de cinchophène pendant trois ans. Elle meurt en 10 jours d'un ictère.*

Reichle rapporte que plusieurs médecins lui ont parlé *de cas d'ictère chez des malades en traitement quino-léique.*

OBSERVATION XLV. (STACY ET VANZANT)

Une femme de 52 ans a eu un *cancer du col utérin* que l'on a traité par le radium en 1923. De 1923 à 1929, elle s'est bien portée, mais elle a souffert, au cours de l'été 1929, de *pévrâlgies de la cuisse droite.*

Elle a pris alors de 1 à 3 tablettes de *phénylquinoléine* par jour pendant *six semaines*. Des *troubles digestifs* (nausées et vomissements), l'ont amenée à cesser le médicament.

Une *jaunisse* apparut cependant, *intense dès son début*. L'état de la malade *s'aggrava* peu à peu, et elle mourut, 16 jours après le début de l'ictère, de *broncho-pneumonie*.

Le foie pesait 900 grammes.

OBSERVATION XLVI. — CAS 5 DE RABINOWITZ

Un homme de 26 ans fait brusquement une *éruption polymorphe fugace*, avec polyarthrite mobile, *fièvre légère*, frissons, légères douleurs précordiales, toux.

A l'examen : amygdales infectées; rate dépassant de trois travers de doigt le rebord costal; *foie un peu gros*; pas de gonflement des articulations; quelques *taches érythémateuses* sur la face, la poitrine, les mains et le pli du coude; *polyadénopathie*.

Hémocultures négatives. Rien dans les urines. Rien à la radio.

On donne de la *phénylquinoléine* contre les douleurs articulaires (environ 4 gr. 50 *en tout*), et on enlève les amygdales au bout de quelques jours.

Après la tonsillectomie, survient un *brusque ictère avec fièvre élevée* et mauvais état général. Le malade meurt *dix jours* après le début de l'ictère.

CAS XLVII, XLVIII ET IL (ROWNTREE)

Rowntree a vu *trois ictères mortels consécutifs à l'usage des produits quinoléiques*.

Conclusions

1° Les ictères que l'on a mis sur le compte de l'acide phénylquinoléine carboxylique sont extrêmement rares.

Dans la littérature médicale il n'en existe qu'une cinquantaine d'observations rapportées, de 1923 à 1930, en Angleterre, en Amérique et dans l'Europe Centrale. Il n'en est point fait mention dans les périodiques français.

2° Bénignes ou graves, ces jaunisses évoquent par leur mode de début l'ictère catarrhal ou l'ictère infectieux.

3° On a attribué parfois à l'acide phénylquinoléine carboxylique des ictères ayant pour antécédents la lithiase biliaire, la grossesse, ou les cirrhoses du foie.

4° Sur les 49 cas que nous avons réunis, 16 observations correspondent au tableau anatomo-clinique de l'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie.

Il nous paraît intéressant de rappeler à ce propos que, entre 1923 et 1930, on a observé, en Angleterre et dans l'Europe Centrale, une très curieuse épidémie d'ictères

infectieux avec atrophie jaune aiguë de la glande hépatique. Ce syndrome paraît exceptionnel en France.

Dans des cas de cet ordre, ne peut-on pas expliquer l'ictère de la phénylquinoléine en faisant intervenir une coïncidence ou un réveil biotropique très comparables à ceux que l'on invoque de nos jours pour interpréter certains ictères arsénobenzoliques ?

5° Nous ne contestons pas que la phénylquinoléine puisse être directement ictérigène, mais nous croyons que l'on peut faire, à propos de son action toxique, les remarques suivantes :

a) La formule chimique de cette substance ne l'apparente que de très loin avec les composés ictérigènes de la série aromatique, comme la toluylène diamine ou la phénylhydrazine.

b) L'expérimentation, qui établit le rôle cholérétique très remarquable de la phénylquinoléine, ne montre point qu'elle détermine des cholémies pigmentaires très accentuées : il faut des doses considérables d'acide phénylquinoléine carboxylique par voie veineuse chez le chien, pour provoquer une hémoglobinémie conditionnant une très légère bilirubinémie.

6° La crainte d'un ictère toxique ne doit pas faire abandonner un médicament très précieux dans le traitement de la goutte et des rhumatismes articulaires aigus

ou chroniques, voire dans la cure des ictères lithiasiques ou catarrhaux.

Il importe seulement d'employer l'acide phénylquinoléine carboxylique par voie buccale, à doses modérées, et par intermittences.

Vu, le Doyen :

BALTHAZARD.

Vu, le Président :

CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- ANDERSON et TETER. — Acute yellow atrophy of the liver following administration of oxyiodide. *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 13 juillet 1929, p. 93.
- BRAUN. — *Journ. of the med. assoc. of South Africa*, 29 mars 1929, p. 157.
- BRUGSCH et HORSTERS. — *Zeitsch. f. d. gesam. exper. med. Bund*, n° 38, p. 386.
- CABOT — *Boston med. and surg. journ.*, 4 juin 1925.
- CHABROL. — Problèmes actuels de pathologie médicale. *Masson, Paris*, 1931.
Des polycholies. *Paris Médical*, 16 mai 1931, p. 468.
- CHABROL et BOLTANSKI. — Les maladies du foie en 1930. *Paris Médical*, 24 mai 1930.
- CHABROL, CHARONNAT et MAXIMIN. — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique des acides de la série aromatique. *Presse Médicale*, 29 mars 1930, p. 433.

CHABROL et MAXIMIN. — Recherches expérimentales sur les chalogogues administrés par voie veineuse. *Presse Médicale*, 22 mai 1929.

DASSEN. — *Journ. of Am. med. Assoc.*, 4 mai 1929, p. 1563.

DE REZENDE. — *Brasil medico*, 24 sept. 1927.

GARNIER et REILLY. — *Presse Médicale*, 1^{er} nov. 1919, p. 641, et 13 nov. 1920, p. 813.

GLOVER. — *Bristish Medical Journal*, 17 juillet 1926, p. 136.

GRAHAM. — *Brit. Med J.*, 16 oct. 1926, p. 688.

HAUDEK. — *Wien. med. Wochenschr*, 19 février 1927, et *Wien. Klin. Wchnschr*, 17 février 1927.

HENCH. — *Journ. of. Am. med. assoc.*, 25 oct. 1930.

HITZENBERGER. — *Wien. klin. Wochenschr*, 10 fév. 1927.

KINGREEN. — Vorsicht bei der Verabreichung von Bilop-tin. *Deutsche med. Wochenschr*, 3 juin 1927, p. 971.

KLINKERT. — *Die Therapie der Gegenwart*, 1926, p. 334, mars 1928, et *Klinische Wochenschrift*, 1^{er} janvier 1927.

LAMBERT. — *Journ. of. Am. med. Assoc.*, 25 oct. 1930.

LANGDON BROWN. — *Brit. M. J.*, 3 juillet 1926.

LEVENT. — Du bon usage des produits quinoléiques. *Gazette des Hôpitaux*, 4 février 1931, p. 171.

LOWENTHAL, MACKAY et CRONIN LOWE. — *Brit. M. J.*
7 avril 1928, p. 592.

MILIAN. — *Le Biotropisme*, Baillière, Paris, 1929.

MOUZON. — L'action des dérivés de la phénylquinoléine
sur le foie. *Presse Médicale*, 3 oct. 1928,
p. 1256.

NATHORF et WILLERT. — *Die Therapie der Gegenwart*,
avril 1926, p. 174.

PRESSER. — *Wien. Med. Wchnschr*, 19 février 1927.

PRIBRAM. — *Deutsche Med. Wchnsch*, n° 9, 1927, p. 367.

RABINOWITZ. — *The med. clin. of North Amer.* Philadel-
phie, janvier 1928, et *Journ. of Am. med.*
assoc., 25 octobre 1930, p. 1228.

RAKE. — *Guy's Hospital Reports*, avril 1927, p. 229.

REICHLE. — *Arch. of Int. Med.*, août 1929.

ROTTER. — *Chemical Abstracts*, 1918, p. 2384.

ROWNTREE. — *Journ. of Am. med. Assoc.*, 25 oct. 1930.

SCHRÖDER. — *Ugeskrift for Laeger*, 1922, pp. 1141 et
1153.

SCHWARZ. — *Wien. Med. Wchnschr*, 19 février 1927, et
Wien. Klin. Woch., 17 février 1927.

SÉZARY. — L'ictère parathérapietique des syphilitiques.
Pratique médicale française, sept. 1928 (A),
p. 397, et nov. 1928 (A), p. 530.

STACY et VANZANT. — *Minnesota Med.*, mai 1930.

SUTTON. — Acute yellow atrophy of the liver following taking of cinchophen. *Journ. of Am. med. Assoc.*, 4 août 1928, p. 310.

VAJDA. — *Medizinische Klinik*, 19 sept. 1930, p. 1396.

VICAR et WEIR. — *Med. clin. of North America*, mai 1929.

WEIL. — *Medizinische Welt*, n° 7, 1928.

WELLS. — *Brit. M. J.*, 23 oct. 1926, p. 759.

WILLCOX. — *Brit. M. J.*, 7 août 1926, p. 273.

WOSTER DROUGHT. — *Brit. M. J.*, 27 janvier 1923, p. 148.

179